Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Professor Dr. Selter.

Inwieweit wird die klinische Tuberkulose-diagnostik durch serologische Reaktionen auf Tuberkulose gefördert u. unterstützt?

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

*

Vorgelegt am 3. Dezember 1937

von

Heinrich Muth

aus Bremen.

Bonn 1938

Anton Brand

Gedruckt
mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Selter.
Korreferent: Prof. Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter!

Durch die Entwicklung der Serologie in den letzten Jahrzehnten ist man soweit gekommen, für viele Krankheiten spezifische Serumreaktionen auszuarbeiten, die oft für die klinische Diagnostik ausschlaggebende Bedeutung haben. Als bestes Beispiel für solche Reaktionen sei hier die von Wassermann, Neisser und Bruck im Jahre 1906 auf Grund der von Gengou und Bordet begründeten Methode der Komplementbindung ausgearbeitete Wassermannsche Reaktion genannt. Daneben sind noch viele Flockungs- und Ballungsreaktionen von besonderer Bedeutung für die Lues-Serologie, da sie manchmal durch noch feinere Resultate die Wassermann'sche Reaktion übertreffen. Was diese Serumreaktionen für die Luesdiagnose und -Therapie bedeuten, ist jedem Kliniker bekannt. Viele latent verlaufende Erkrankungen konnten durch die Serodiagnostik aufgedeckt und der Heilung zugeführt werden.

Während so die Luesreaktionen schon recht bald nach Klärung der Grundbegriffe in der Serologie so weit entwickelt waren, daß sie für die Klinik ein unentbehrliches Hilfsmittel darstellten, galt das Interesse in gleicher Weise auch Reaktionen, um andere Infektionskrankheiten aufzudecken. So setzten fast gleichzeitig Versuche zur serologischen Erfassung der Tuberkulose ein. Besonders bei diesem Leiden wäre nämlich eine Diagnose durch Serumreaktion von größter Wichtigkeit, sind doch die klinischen Anzeichen mitunter wenig charakteristisch. Allzu oft treten klinisch faßbare Symptome erst dann auf, wenn das Leiden schon weit fortgeschritten und eine Heilung bedeutend erschwert ist. Gerade deshalb war man bestrebt, eine exakte Tuberkuloseserumreaktion zu finden, die sowohl für die Differentialdiagnose als auch für Reihenuntersuchungen eine weitgehende Bedeutung hätte.

Weiterhin wäre es für den Kliniker von Interesse, durch mehrmalige Wiederholung dieser spezifischen Reaktion tieferen Einblick in das biologische Geschehen dieser Krankheit zu gewinnen, den man auch prognostisch auswerten könnte.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurden die verschiedensten Wege eingeschlagen. Unter der großen Anzahl der angegebenen Serumreaktionen kann man im großen und ganzen zwei Arten unterscheiden, nämlich erstens die, welche ihre Methoden auf dem Nachweis von spezifischen Antikörpern aufbauen, und zweitens die, welche von den kolloidchemischen Veränderungen des Blutserums ausgehen.

Von der zweiten Gruppe sei vor allem die Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen nach Fahraeus und Westergreen genannt, die wohl die meistgeübte Reaktion aus dieser Gruppe ist. Sie beruht auf der Tatsache, daß die Eiweißglobuline im Verhältnis zu den Eiweißalbuminen vermehrt sind. Obwohl diese Labilitätsreaktionen für die Tuberkulosediagnostik ein gut brauchbares Hilfsmittel darstellen, sind sie differentialdiagnostisch nicht in allen Fällen verwertbar, da die Veränderung des Globulin-Albuminquotienten bei allen Infektionskrankheiten und auch bei den Prozessen, die eine Gewebseinschmelzung bedingen, zu verzeichnen ist. Allen anderen Reaktionen der ersten Gruppe, die den Nachweis von spezifischen Antikörpern zur Grundlage haben, ist sie aber dann überlegen, wenn nur wenig Antikörper im Serum vorhanden sind, wie z. B. bei Knochentuberkulose und der Tuberkulose des frühen Kindesalters. Weiterhin ist in solchen Fällen ihr Wert nicht zu unterschätzen, wenn man nur eine Antwort auf die Frage: „Gesund oder tuberkulös?“ haben will, wo also eine Differentialdiagnose anderen Krankheiten gegenüber ausscheidet. Auf die anderen zahlreichen Labilitätsreaktionen möchte ich hier nicht genauer eingehen, da sie in der Praxis eine größere Bedeutung nicht erreicht haben.

Von besonderem Interesse ist die Gruppe der spezifischen Reaktionen, die den Nachweis von Antikörpern im Blutserum zur Grundlage haben. Es gibt eine sehr große Anzahl von diesen Reaktionen, bei denen die verschiedenartigsten Methoden zum Antikörpernachweis angewandt werden. Die Gewinnung des Antigens geschieht ausschließlich aus den Erregern selbst oder aus tuberkulösem Gewebe. Die Erfassung der Antikörper wurde mit allen den Reaktionen versucht, die sich bei anderen Infektionskrankheiten bewährt haben, durch die Agglutination, Präzipitation und die Komplementbindung.

Robert Koch selbst versuchte zunächst einmal, die Agglutination zum Nachweis der Tuberkuloseantikörper anzuwenden. Er mußte aber erkennen, daß die Ergebnisse dieser Methoden wenig zufriedenstellend waren. Einmal war es die sehr schwere Verreibbarkeit der Tuberkelbazillen, die ein schweres Hindernis bedeutete. Vor allem aber waren die Resultate meist nicht spezifisch, sodaß diese Methode wieder verlassen wurde.

Von den Präzipitationsreaktionen seien die Reaktionen nach Schloßberger sowie nach Lehmann-Facius und Löschke genannt. Schloßberger bedient sich eines Antiforminextraktes aus Tuberkelbazillen, der mit einer alkoholfreien Lecithinlösung zusammengebracht wird. Die Reaktion nach Lehmann-Facius und Löschke verwendet ein Antigen aus tuberkulös verkästen Lymphdrüsen. Nach Ansicht dieser Autoren wird das arteigene Eiweiß unter Einwirkung der Tuberkelbazillen in körperfremdes Eiweiß verwandelt. Letztes übt die Funktion als Antigen aus. Demnach ist diese Reaktion ein Nachweis von Antikörpern gegen tuberkulös verändertes Gewebe. Steinert und Horster berichten über günstige Ergebnisse mit dieser Methode. Nach anderen Angaben scheinen aber die Versuche mit den Präzipitationsmethoden wenig Anspruch auf Spezifität zu haben.

Die weitaus größte Bedeutung unter den spezifischen Serumreaktionen haben aber die Reaktionen, die zur Grundlage

die Komplementbindung oder andere Methoden (Klärung, Flockung und Ballung) analog dem Luesnachweis haben. Von den Komplementbindungsmethoden seien die von Besredka, die von Klopstock und Neuberg und die von Witebsky, Kuhn und Klingenstein genannt. Von den Flockungsreaktionen ist vor allen die Meinicke-Reaktion zu erwähnen.

Besredka fand einen Weg zur Gewinnung eines brauchbaren Antigens, indem er ein besonderes Züchtungsverfahren bei den Tuberkelbazillen anwandte. Durch Kultur auf bestimmten Eiernährböden erzielte er junge Tuberkelbazillen, die noch nicht ganz säurefest sind, bei denen also die umhüllende Wachsmembran noch nicht ausgebildet ist. Eine verdünnte Aufschwemmung dieser Bazillen verwendet Besredka als Antigen. Das Antigen nach Besredka, das 1913 erstmalig angegeben wurde, hat im Laufe der Zeit einige Veränderungen erfahren. Von allen Autoren, die sich dieser Methode bedienten, wird jedoch die Empfindlichkeit dieses Antigens betont. Es wird weiter angegeben, daß die Reaktion in 85% bei aktiver Tuberkulose positiv ist. Anderseits wird von Witebsky und Klingenstein die Zahl der positiven Reaktionen bei Nichttuberkulösen mit einem Hundertsatz von 10—20 bezeichnet.

Klopstock und Neuberg stellen ihr Antigen auf die Art her, daß sie Tuberkelbazillen mit Epichlorhydrin (Chlorpropylenoxyd) bei 60° mehrere Tage behandeln. Dadurch erreichen sie den Verlust an Säurefestigkeit. Anschließend wurden die Bazillen mit Alkohol extrahiert. Die Ergebnisse mit dieser Reaktion waren ähnlich wie die der Methode nach Besredka.

Witebsky, Kuhn und Klingenstein gehen wieder ihren eigenen Weg der Antigengewinnung. Sie kochen getrocknete Tuberkelbazillen mit Alkohol. Nach Abkühlung filtrieren sie die erhaltene Emulsion und extrahieren das Filtrat mit Pyridin. Den pyridinlöslichen Anteil nehmen sie nach

Reinigung mit Azeton in Benzol auf und benutzen dies als Antigen. Zu diesen genannten Antigendarstellungen sei noch bemerkt, daß sie keinen Anspruch auf Vergleich mit chemischen Analysen haben und keine chemisch reinen Präparate sein wollen, da sich erfahrungsgemäß gezeigt hat, daß chemisch gereinigte Extraktstoffe zum Nachweis von Antikörpern weniger geeignet sind.

Erst in den letzten Jahren gelang es, die Flockungs- und Ballungsreaktionen der Tuberkuloseserodiagnostik nutzbar zu machen. Mehrere Autoren, vor allem seien Haag und Dane, Müller sowie Meinicke genannt, setzten unabhängig voneinander den Luesextrakten andere spezifische Antigene zu. So erreichte man spezifische Ergebnisse z. B. bei Gonorrhoe, Bang'scher Krankheit und Tuberkulose. Es entstanden zunächst Reaktionen analog der Meinicke'schen Klärungs- und der Müller'schen Ballungsreaktion auf Lues. Als Antigen wurde zuerst das von Witebsky, Kuhn und Klingenstein benutzt.

Meinicke gab 1934 eine eigene Klärungsreaktion auf Tuberkulose bekannt. Er stellte sein Antigen her, indem er aus getrockneten Tuberkelbazillen, die mit Aether vorbehandelt waren, einen wässrigen, einen stark alkoholischen und einen schwach alkoholischen Extrakt auszog. Diese Reaktion ist auf drei verschiedene Arten ausführbar und zwar als Mikro-, als Kuppen- und als Zentrifugiermethode. Die Ausführung und Ablesung dieser Reaktionen erfolgte ebenso bei den Luesreaktionen.

Alle diese Reaktionen weisen Antikörper im Serum nach. Um ihre Bedeutung richtig beurteilen zu können, muß man ihre Fehlerquellen und damit ihre Grenzen genau kennen. Für die Beantwortung dieser Frage für die Tuberkulosereaktionen stellen sich weit mehr Hindernisse in den Weg als bei der Luesserologie. Erfahrungsgemäß ist bekannt, daß bei Eintritt artfremder Eiweißkörper in den Organismus auf parenteralem Wege Antikörper gebildet werden. Für diese Tat-

sache ist es völlig gleichgültig, ob diese fremden Substrate nun wirklich eine Krankheit im klinischen Sinne auslösen oder nicht. Als Beweis hierfür dienen die Schutzimpfungsverfahren, die mit abgeschwächten oder abgetöteten Bakterien arbeiten (z. B. Calmette-Impfung, Typhus-, Pockenimpfung). Wird nun bei einem Menschen z. B. eine Typhusschutzimpfung vorgenommen, so wird durch Impfstoff die Antikörperbildung angeregt und dementsprechend wird in diesem Falle die Gruber-Widal'sche Reaktion positiv. Nach einer solchen Schutzimpfung kann diese Reaktion mitunter jahrelang positiv bleiben. Anders liegen allerdings die Verhältnisse bei der Lues, wo die Antikörper schon sehr rasch nach überstandener Krankheit zurückgehen, beruht doch auf dem Negativwerden der Wassermann'schen Reaktion ihr prognostischer und therapeutischer Wert. — Auch seien hier die sog. „anamnestischen" Reaktionen genannt, die man besonders bei der Gruber-Widal'schen Reaktion zu beachten hat. Es werden nämlich unter dem Einfluß von fieberhaften Erkrankungen oder von unspezifischen Reizen auf das reticulo-endotheliale System Antikörperfunktionen, die bereits zur Norm zurückgekehrt oder ganz erloschen waren, plötzlich wieder positiv. Insofern ist es für den Serologen von erheblicher Wichtigkeit, die genaue Anamnese des Patienten zu kennen, von dem das Serum stammt, da sonst leicht zu Fehldiagnosen Anlaß gegeben ist.

Die Spezifität der Tuberkuloseantikörper erfährt einige Einschränkung. Während bei anderen Bakterienarten, z. B. Pneumokokken, Streptokokken, Antikörper typenspezifisch sind, sind die Tuberkuloseantikörper gruppenspezifisch, eine Unterscheidung zwischen Typus humanus und bovinus ist nicht möglich. Nach Angaben verschiedener Autoren sollen auch durch verwandte Bakterienarten, so z. B. durch Diphtheriebazillen, positive Seroreaktionen auf Tuberkulose ausgelöst werden. Diese Fragen sind noch nicht restlos geklärt, jedoch ist es vorerst noch notwendig, dem Auftreten positiver Seroreaktionen bei Diphtherie besondere Beachtung zu schenken.

Wenn in dem folgenden nun von dem Wert dieser Serumreaktionen für die Klinik die Rede sein soll, so ist es notwendig, erst noch einige Vorbemerkungen hierfür zu machen. Die meisten Autoren halten zwar die serologischen Reaktionen für spezifische Antigen-Antikörperreaktionen, aber andere sind der gegensätzlichen Ansicht, wenn sie behaupten, es handele sich ebenfalls nur um Labalitätsreaktionen. Sie führen an, die benötigten Tuberkelbazillenpräparate als Antigen bedeuteten nichts anderes als Eiweißfällungsmittel, auch ihnen läge also eine Veränderung der Kolloidlabilität des Serums zu Grunde. Diese Einwände haben aber mit den Versuchsergebnissen von Aoki u. a. ihre Beweiskraft verloren. Aoki bewies die Spezifität der Reaktionsstoffe, indem es ihm gelang, die Absorbierbarkeit der spezifischen Antikörper nachzuweisen, indem er sie durch Digerieren mit gewaschenen Tuberkelbazillen absättigen konnte. Es sei allerdings darauf hingewiesen, daß andere Serumveränderungen parallel gehen können. Weiterhin sei noch einiges zu der Natur der spezifischen Antikörper gesagt. Die Antikörper sind lediglich als eine Reaktion auf das in den Organismus eingedrungene Bazillengift anzusehen. Man kann die Anwesenheit der Antikörper ebenso nicht als Schutzmaßnahme des Organismus bezeichnen, wie sie auch nicht für die Immunität oder Abwehr in Frage kommen. Nach Pfannenstiel sind diese Reaktionskörper des infizierten Organismus gegen den ganzen mehr oder weniger spezifischen Komplex von Zerfallsprodukten gerichtet, die bei dem Kampfe des tuberkulösen Virus mit dem tuberkulös infizierten Gewebe beiderseits entstehen. Ihr Fehlen ist kein Beweis dafür, daß keine Tuberkulose besteht, ihre Quantität läßt nicht auf die Stärke der tuberkulösen Erkrankung schließen, wenn auch ihre Anwesenheit wohl auf einen aktiven Prozeß hinweist. — Zu der Behauptung, daß das Vorhandensein von Antikörpern nichts mit Immunität zu tun habe, seien die Versuche von Weiland an gegen Tuberkulose immunisierten Meerschweinchen angeführt. Bei ungefähr 70 v. H.

der Tiere, die eine so starke Immunitätslage aufwiesen, daß eine an sich tödliche Super-Infektion zu keiner Erkrankung führte, waren keine Antikörper nachweisbar. Andere in derselben Weise vorbehandelte Tiere, die jedoch keine oder nur geringe Immunität zeigten, reagierten nach erfolgter Superinfektion bis zu 80% positiv. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß zwischen Antikörpern und Immunitätslage keine Verbindung besteht. Aber aus diesen Ergebnissen läßt sich noch ein weiterer Schluß ziehen. Wenn ein Vorhandensein, Absinken oder Vermehren der Antikörper keinen Schluß auf den immunbiologischen Zustand eines Patienten gestattet, so wird auch die Stärke einer positiven Serumreaktion für Stellung der Prognose wenig von Wert sein. Anderseits verfügt die Klinik ja über genügend andere Hilfsmittel, um die Prognose einer tuberkulösen Erkrankung abzuwägen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse nun bei der Stellung der Diagnose. Wohl wäre es völlig falsch, wenn man sich auf die serologischen Ergebnisse verlassen wollte, ohne den klinischen Befund genauestens zu beachten. Alle serologischen Reaktionen geben nur sekundäre reaktive Vorgänge gegenüber den Erregern wieder, ihnen kann niemals die Objektivität zukommen, die der positive bakteriologische Bazillennachweis hat. Vielmehr muß man nach diesen Gesichtspunkten die serologischen Reaktionen als ein Symptom auffassen, daß zusammen mit anderen klinischen Krankheitszeichen die sichere Diagnose stellen will. Wenn man nun die Seroreaktionen so auffaßt, wird man die Reaktionen auch nur in solchen Fällen anwenden, wo ein Bedürfnis dafür vorhanden ist. Besteht also eine offene Tuberkulose, ist der Bazillenbefund positiv, so wird man dieses Symptom nicht zu Hilfe zu nehmen brauchen. In zweifelhaften Fällen im Rahmen der differentialdiagnostischen Erwägungen kann dagegen eine Seroreaktion von Wert sein. Ebenfalls wird man sie zu Reihenuntersuchungen benutzen können, wo die Zeit und die Mittel zu einer genauesten Untersuchung fehlen, um dann die Patien-

ten mit positiven Seren sorgfältig zu beobachten. Eine öftere Wiederholung der serologischen Untersuchung wird die Sicherheit der Entscheidung erhöhen.

Nach diesem erhebt sich nun die Frage nach der Beurteilung der positiven und negativen Ergebnisse der Serumreaktionen. Nach Angaben mehrerer Autoren ist das Ergebnis übereinstimmend bei chronischer Lungentuberkulose in 80 bis 100% nach allen Methoden bei sorgfältiger und erfahrener Ausführung positiv. Bei den anderen Tuberkuloseformen werden die Ergebnisse ungünstiger. Es werden hier durchschnittlich nur 40% der Seren als positiv angegeben. Weiterhin ist bekannt, daß 20% der positiven Reaktionen nicht mit der Klinik übereinstimmen. Ohne weiteres kann man diese Reaktionen jedoch auch noch nicht als unspezifisch bezeichnen.

Zunächst seien die negativen Ergebnisse bei Tuberkulose näher besprochen. Zu diesem Punkt möchte ich besonders auf die Versuche hinweisen, die Weiland an Meerschweinchen anstellte, die mit einer hundertfach tödlichen Dosis von Tuberkelbazillen infiziert waren. In den ersten vier Monaten konnte er nur in 45% Antikörper nachweisen, während nach längerer Zeit 65% der Tiere positiv waren. Diese Versuche zeigen deutlich, daß die Antikörperbildung erst nach einiger Krankheitsdauer einsetzt, man also in den ersten Tagen bis Wochen kaum positive Ergebnisse erwarten kann. Ob ein Fehlen von Antikörpern oder ein Absinken nach Vorhandensein einen Schluß auf den Krankheitsverlauf zuläßt, sei hier offen gelassen. — Daß auch die negative Reaktion für die Diagnose von großer Bedeutung sein kann, teilt Haag mit.

In einer größeren Anzahl von Fällen konnte mit Hilfe des negativen Ausfalls der Serumreaktion die vom behandelnden Arzt ursprünglich gestellte Diagnose richtiggestellt werden. Einige Beispiele:

1. Vorläufige klin. Diagnose: Lungentuberkulose; Tuberkulosereaktion negativ;

Endgültige Diagnose: Chron. Bronchitis und Bronchiektasen. — In diesem Fall konnte die letzte Diagnose durch die Sektion erhärtet werden.

2. Vorläufige klin. Diagnose: Darmtuberkulose; Tuberkulosereaktion negativ;
   Endgültige Diagnose: Chron. Appendicitis.
3. Vorläufige klin. Diagnose: Sternumtuberkulose; Tuberkulosereaktion negativ;
   Endgültige Diagnose: Aktinomykose.
4. Vorläufige klin. Diagnose: Arthritis-Tbc.; Tuberkulosereaktion negativ;
   Endgültige Diagnose: Polyarthritis rheumatica.
   u. s. f.

Durch diese Angaben zeigt sich also, daß bei fast allen möglichen Krankheitsformen auch die negative Reaktion für die Differentialdiagnose ihren großen Wert haben kann.

Sodann sei auf die positiven Ergebnisse der Tuberkulosereaktionen eingegangen. Wie schon oben erwähnt, sind bei chronischer Lungentuberkulose ca. 80—100% positiv in Übereinstimmung mit dem klinischen Bilde. Bei anderen tuberkulösen Krankheitsformen werden ca. 40% als positiv angegeben. Ist man sich auch hier bewußt, daß die serologische Untersuchung nur ein Symptom sein will, so wird auch hier die Beurteilung anders sein müssen. — Welchen Wert man den positiven Reaktionen beimessen muß, geht aus einer Veröffentlichung von Schiedges hervor, der im Auftrage von Haag alle in das Untersuchungsamt des Hygienischen Instituts Düsseldorf auf Lues zu untersuchenden Seren auch auf Tuberkulose prüfte. Durch Rückfragen wurde dann der klinische Befund ermittelt und verglichen. Er untersuchte so 2134 Seren, von denen 167 einen serologischen Befund ergaben. Die Vergleiche mit der Klinik ergaben:

Bei 68 Seren wurde die klinische Diagnose bestätigt, bei 30 wurde nachträglich auf Grund des serologischen Ergeb-

nisses eine Tuberkulose ermittelt und die Diagnose somit abgeändert oder geklärt; bei weiteren 3 Fällen bestätigte die Sektion das positive Ergebnis. 52 positive Resultate hiervon waren klinisch unverdächtig, wurden aber nicht weiter nachgeprüft. In einer großen Anzahl von Fällen wurde also der Arzt auf die bestehende Tuberkulose aufmerksam gemacht. — Kattentidt und Astrup gaben ähnliche Ergebnisse über das Vorhandensein unerkannter Tuberkulosen bekannt. Sie untersuchten eine Bevölkerungsgruppe mit den neuesten Hilfsmitteln durch und stellten in vielen Fällen bei klinisch bis dahin ganz unverdächtigen Leuten ausgedehnte tuberkulöse Prozesse fest. Ein Zeichen dafür, daß auch bei klinisch Gesunden eine positive Reaktion ganz zu Recht bestehen kann.

Als letztes seien nun die positiven Tuberkulosereaktionen bei andersartigen Erkrankungen und bei klinisch Gesunden besprochen. Ungefähr 20% aller Tuberkulosereaktionen werden als unvereinbar mit dem klinischen Bilde angegeben. Ein Teil dieser positiven Seren bei Gesunden wird dem zuzurechnen sein, was am Schluß des letzten Absatzes gesagt wurde. Ein weiterer Teil setzt sich hier aus Heilstättenpersonal und Familienangehörigen von Tuberkulösen zusammen. Bei diesen fanden Witebsky und Klingenstein in einer Vielzahl von Fällen einen sehr starken Antikörpertiter, während die genaueste klinische Beobachtung und auch die röntgenologische Untersuchung kein Anzeichen auf Tuberkulose ergab. Ob man in diesen Fällen allerdings den positiven Ausfall der Reaktion als mahnendes Frühsymptom auffassen soll, ist stark umstritten. Weiterhin sei auf die bereits oben erwähnten anamnestischen Reaktionen bei Persistenz der Antikörper nach abgeheilter Tuberkulose hingewiesen. Wir wissen, daß fast 95% aller zivilisierten Menschen in der Kindheit oder Jugend eine Tuberkulose durchgemacht haben, die in den allermeisten Fällen nicht bemerkt wurde, da sie vollkommen symptomlos verlief.

Von den andersartigen Erkrankungen, bei denen man häufig nur positive oder besser uncharakteristische Reaktionen findet, seien Lues, Diphtherie und Lepra genannt. Ebenfalls stellen sich Hindernisse ein, wenn man während der Schwangerschaft serologische Reaktionen vornimmt. Besonders häufig fällt die Mitreaktion von Wassermann-positiven Seren auf. Bronfenbrenner hält diese Reaktion meist für richtig. Er ist der Ansicht, Luetiker seien für eine Mischinfektion mit Tuberkulose besonders empfänglich. Er stützt seine Ansicht auf folgendes: Er führte seine Untersuchungen mit dem lipoidfreien Besredka-Antigen durch und sättigte die lipotropen Lues-Reaktionskörper ab. Hierbei stellte er keine Veränderung der Reaktion fest. Meinicke versuchte das Mitreagieren derart auszuschalten, indem er das Serum absättigte und zur Tuberkulosereaktion nur die überstehende Serummenge nahm. Witebsky, Klingenstein und Kuhn entfernten alle alkohollöslichen Bestandteile. Obwohl diese Methoden manche Verbesserungen brachten, gelang es jedoch keiner, dies Problem restlos zu lösen. — Ebenso treten, wie schon erwähnt, Mitreaktionen ohne Anhaltspunkt für Tuberkulose bei den Krankheiten auf, die durch dem Turberkelbazillus verwandte Erreger hervorgerufen werden, nämlich bei Diphtherie und Lepra. Brackmann fordert auf Grund seiner Erfahrungen mit der Meinicke-Tuberkulosereaktion, bei Kindern mit positivem Serum ohne klinischen Befund sofort nach Diphtheriebazillen zu suchen. — Für uncharakteristische Ergebnisse bei Lepra möchte ich die Angaben von Witebsky, Klingenstein und Kuhn erwähnen, die sie in dem Leprasorium von Riga feststellen konnten. Interessanterweise konnten sie in den meisten Fällen mit Hilfe ihrer Tuberkulosereaktion sogar Lepra tuberosa von Lepra nervosa unterscheiden bei sicherem Anschluß einer Tuberkulose. Während bei Lepra tuberosa immer Antikörper nachweisbar waren, fehlen diese bei Lepra nervosa häufig. — Ebenfalls sahen dieselben Autoren, daß bei Gravidität und im Puerperium die Abgrenzung

von Antikörpern und der bekannten Bluteiweißlabilisierung während dieser Zeit sehr große Schwierigkeiten ergaben.

Wenn man sich nun zum Schluß dieses Kapitels die Frage: „Wie und wo soll man die Tuberkulosereaktionen anwenden?“ kurz zusammenfassend beantworten will, so sei folgendes prinzipiell hervorgehoben. Man soll diese Reaktionen als Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose als Symptom ansehen und nur dort anwenden, wo ein Bedürfnis dafür vorhanden ist, nicht in klinisch klaren Fällen, sondern nur in Fällen mit unklaren klinischen Befunden. Außerdem werden sie bei Reihenuntersuchungen sich als brauchbar erweisen können.

In dem folgenden Abschnitt will ich nun die Ergebnisse mitteilen, die die Untersuchung aller Patienten zeitigte, die in der Zeit von November 1936 bis Juni 1937 im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder zu Bonn aufgenommen wurden. Es wurden alle Seren ohne besondere Auswahl geprüft. Es handelt sich also um eine Reihenuntersuchung von Krankenhausmaterial. Ein recht hohes Kontingent stellen sogar Patienten, die zur Unfallbegutachtung aufgenommen waren. Die anderen Patienten wurden wegen irgendwelcher Krankheiten eingeliefert. Die Seren wurden größtenteils nach 3 Methoden nebeneinander durchgeführt, und zwar nach Witebsky, Klingenstein und Kuhn, nach Besredka und nach Meinicke untersucht. Insgesamt kamen 302 Seren zur serologischen Untersuchung. Von diesen Fällen zeigten 6 einen uncharakteristischen Ausschlag, also 1,99 %. Von den restlichen 297 Seren waren 243 negativ, also 85,52 % der Fälle. Wenn aber die positiven Reaktionen einen Hundertsatz von 14,48 stellen, so sei darauf hingewiesen, daß diese Zahl keineswegs in Parallele mit der Erkrankungsziffer an Tuberkulose in Deutschland gesetzt werde kann. Man rechnet damit, daß ungefähr 2 % der gesamten deutschen Bevölkerung an einer nicht ruhenden Tuberkulose leiden. Wenn in diesem Fall das Ergebnis höher liegt,

so wird es mit auf die Tatsache zurückzuführen sein, daß ja immerhin ein großer Teil der Patienten wegen Krankheit eingeliefert wurde.

Zuerst seien die 243 negativen Seren angeführt. Sie setzen sich wie folgt zusammen:

Klinische Angaben	Anzahl
1. Klinisch Gesunde	111
2. Lues-Patienten in Behandlung, klin. Tbc. ausgeschlossen	4
3. Patienten mit fieberhaften Erkrankungen, Senkung erhöht	15
4. Patienten mit malignen Neoplasmen, Senkung erhöht	2
5. Patienten mit Ischias, Nieren-, Magen- u. Darmerkrankungen; Tbc. klin. ausgeschlossen	63
6. Patienten mit Anhaltspunkten für Tbc. in der Anamnese	12
7. Bergleute und Steinhauer mit leichter und schwerer Silikose; Tbc. bakteriol. u. röntgenol. ausgeschlossen	25
8. Bergleute und Steinhauer mit ausgeheilter Tuberkulose	8
9. Bergleute und Steinhauer mit offener Tuberkulose	3
	Insgesamt 243

Zu Ziffer 7—9 sei folgendes bemerkt: Alle Autoren geben erfahrungsgemäß an, daß Staublungentuberkulose meist negativ reagiert. Ein positives Ergebnis tritt nur dann auf, wenn der Prozeß sehr lange besteht. „Es kommt also zum Auftreten der tuberkulösen Antikörper im Serum hauptsächlich nur darauf an, daß während längerer Zeit tuberkulöses Antigenmaterial resorbiert werden konnte“ (Meinicke). Bei

Ziffer 9 wurde die Diagnose ja schon ohnehin durch den positiven Bazillenbefund sichergestellt. Endlich sei auf die Fälle der Ziffer 6 näher eingegangen. Unter den 12 Fällen hatten 4 vor einiger Zeit eine Tuberkulose durchgemacht, die anderen 8 waren tuberkuloseverdächtig.

Fall 1. Landwirtschsftl. Gehilfe, 27 J., wird wegen traumatischer Lungenblutung eingeliefert. Klinisch: Perkutor. keine Klopfschalldifferenz, auskultat. Rasselgeräusche. Röntgenol.: Schattenzeichnung des linken Oberfeldes aufgehellt. Alte Kalkherde. Blutkörperchensenkung (im folgenden kurz Skg.) 10—20—60. Tuberkulosereaktionen negativ.

Fall 2. Regierungsbaumeister a. D., 36 J., kommt wegen neurasthenischer Beschwerden. 1925 offene Lungentbc., die in Davos behandelt wurde. 1932 wieder Lungentbc., Behandlung in Davos. Röntgenol.: Spitzen wieder frei. Verschattung des lk. Oberfeldes. Zustand weitgehend gebessert. Skg. 2—4—25. Seroreaktion negativ.

Fall 3. Kaufmann, 31 J., wird mit Auswurf und hohem Fieber eingeliefert. 1926 Kehlkopftbc., die ausgeheilt wurde. Skg. 3—9. Röntgenol.: Spitzen frei, keine Verschattung der Lunge. Eitrige Bronchitis. Seroreaktion negativ.

Fall 4 und 5. Vor einigen Jahren Langentbc. und Wirbeltbc. durchgemacht. Jetzt klinisch ohne Anhaltspunkte. Tbc.-Reaktionen negativ.

Fall 6. Lehrer in R., 78 J. Vor 6 Wochen Pleuritis. Atembeschwerden. Klin.: Geringe Atemexkursionen, wenig Lungenverschieblichkeit, sonorer Klopfschall. Röntgenol.: Spitzen hellen nicht auf. Breite Verwachsungen. Seroreaktion negativ.

Fall 7 und 8. Zur Begutachtung nach Brustverletzung (Unfall). Klin.: o. B. Röntgenol.: Alte Kalkherde, vermehrte Streifenzeichnung. Seroreaktion negativ.

Fall 9. Kaufmann, 45 J., genuine Epilepsie. Asthenischer Thorax. Lunge ausk. und perkut. o. B. Serumrektionen negativ.

Fall 10. Kaufmann, 59 J., Angina pectoris. Klinisch: Geringe Lungenverschieblichkeit, Zwerchfellhochstand. Anamnese o. B. Senkung nicht erhöht. Seroreaktion negativ.

Fall 11. Arbeiter, 38 J. Klin.: perkut. in Spitze und Obergeschossen Schallverkürzungen. Röntgenol.: In der Spitze viele kleine unregelmäßige Herde, die konfluieren. Sputum: keine Tbc.-Baz. nachweisbar. Skg. $^{2}/_{5}$. Serol. Reakt. negativ. Inaktive Tbc.

Fall 12. Arbeiter, 32 J., wird mit Auswurf und Atembeschwerden eingeliefert. Skg. 45/67. Röntgenol.: Herde in rechter Spitze, Herde in linkem Oberlappen. Keine Staubveränderungen. Sputum: ohne Baz. Nachweis. Diagnose Lungentbc. Serol. Reaktion negativ.

In Fall 1—11 bedeuteten die Tuberkulose-Seroreaktionen eine Bestätigung des klinischen Bildes. Sie konnten zur Differentialdiagnose als Symptome herangezogen werden. In Fall 12 mußte trotz negativer Reaktion die Diagnose auf Grund des klinischen Bildes gestellt werden. Es wurden in diesen Fällen die Reaktionen immer nach 2 Methoden angesetzt. In diesem Falle war der Ausschlag gleich bei beiden Reaktionen.

Bei den positiven und stark positiven Reaktionen handelt es sich ebenfalls um Reihenuntersuchungen. Im ganzen waren 53 positive und stark positive mindestens nach einer Reaktion vorhanden. Hinsichtlich der Empfindlichkeit konnte ich feststellen, daß die Tuberkulose-Reaktion nach Meinicke erheblich weniger oft positiv ausschlug als Witebsky- und Besredka-Reaktion. Als Beispiel hierfür sei das serologische Ergebnis bei vier klinisch, bakteriologisch und röntgenologisch gesicherten Lungentuberkulosen angeführt. Hier war die Tuberkulose-

reaktion nach Meinicke 2 mal negativ, während die Reaktion nach Witebsky, Klingenstein und Kuhn in 2 Fällen stark positiv und in 2 Fällen positiv war. Die Ergebnisse seien mit klinischen Angaben in folgender Tabelle aufgeführt.

Name	Alter	Diagnose	Klinische Angaben	Skg.	Meinicke Reaktion	Witebsky Reaktion
J. E.	68 J.	Altersthc.	Asthen. Thorax, Rasselgeräusch, Giemen, Sputum ++, Röntg. Kavern.	45—115 122	stark pos.	schwach pos.
H. J.	39 J.	Lungen-Tbc.	Rasselger., Spitzenherde im Rö.-Bild Sputum +	—	neg.	pos.
Sch. J.	37 J.	Lungen-Tbc.	Rö.: Lk. u. re. Oberfeld weiche Herde, Spitzen hellen nicht auf, Sputum +	15—35	neg.	pos.
S. M.	68 J.	Offene Tbc.	Rö.: Kavernenbildung, Schattenbildg., Sput. +	—	schwach pos.	pos.

Diese Tabelle sei aus dem Grunde wiedergegeben, weil es notwendig ist, mehrere Reaktionen parallel auszuführen, wie es bei der Luesdiagnose ebenfalls allgemein üblich ist. Wenn man allerdings auf Grund eines so kleinen Materials kein Werturteil über Reaktionen abgeben kann, so sei hier darauf hingewiesen, daß nach Ansicht mehrerer Autoren der Meinicke-Tuberkulosereaktion gegenüber den anderen Reaktionen kein überlegener Platz zukommt.

In der folgenden Aufstellung werden Lungenpatienten angegeben, wo teils anamnestisch und röntgenologisch alte Herde nachgewiesen wurden.

Name	Alter	Klinische Angaben	Skg.	Meinicke Reaktion	Witebsky Reaktion
B. W.	54 J.	Dauernd Husten. Rö.: bds. weiche Herde.	18—37	neg.	stark pos.
H. H.	22 J.	Zur Begutachtung (Unfall). Rö.: Spitzen o. B. Am re. Hilus alte Kalkherde. Im rechten Unterfeld weiche Herde.	2—4	schw. pos.	stark pos.
N. J.	67 J.	Zur Begutachtung. Rö.: Spitzen hellen nicht auf. Große Verschattung im re. u. lk. Oberfeld.	—	neg.	stark pos.
M. J.	25 J.	Kopfschmerzen durch Nase bedingt. Perkut. re. Brusthälfte bleibt zurück. Anamn. vor 10 Jahren Tbc.	2—4	schw. pos.	neg.
B. K.	37 J.	Krampfadern. Rö.: Zwerchfell in Mitte Adhäsionen. Strangzeichnung in Obergeschossen.	4—6	pos.	neg.
Sch. F.	53 J.	Malign. Bauchtumor. Perkut. und ausk. bds. Brummen und Giemen. re. Schallverkürzung. Spitzenprozesse.	85—110	schw. pos.	stark pos.
H. J.	51 J.	Lungen-Ca. Magenmetastasen. Lungenödem. Schallverkürzung d. unteren Partien. Katharrh. Geräusche bds.	21—40 / 120	pos.	pos.

In diesen 7 Fällen wurde ebenfalls das klinische Bild durch das serologische Ergebnis bestätigt. Im 4. Fall, wo die Tuberkulose ausgeheilt war, dürfte die positive Reaktion auf erneuter Antigenkörperbildung beruhen. Im 7. Fall konnte die Diagnose Tuberkulose wegen des vorherrschenden Karzinombildes nicht gestellt werden.

Weiterhin seien 8 Seren angeführt, wo mindestens eine Reaktion positiv war.

Fall 1. Multiple Sklerose. Klinisch war kein Anhaltspunkt für eine bestehende Tuberkulose vorhanden. Röntgenkontrolle liegt nicht vor. Die Reaktion nach Witebsky, Klingenstein und Kuhn war deutlich positiv, die nach Meinicke negativ. Gerhartz berichtet (Beitr. 58 zur Z. Tbk. Leipzig 1937., Joh. Ambros. Barth: Multiple Sklerose u. Tuberkulose) über ein großes Material von multiplen Sklerosen. Auf Grund seiner Untersuchungen schließt er, daß die multiple Sklerose eine Metatuberkulose des Nervensystems ist. Auch Heymer und Schulte-Tigges fanden hier in mehreren Fällen positive Reaktionen.

Fall 2—5 sind Fälle von Gelenkrheumatismus zusammen mit Ischias. Hier sei auf die Lehre C. Reitters von der tuberkulösen Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus hingewiesen. R. Brandt und Hans Kutschera, R. v. Aichbergen erkennen diese Lehre an auf Grund ihrer serologischen Untersuchungen. In unseren Fällen konnte klinisch kein Primärherd gefunden werden, allerdings fehlt hier die Röntgenkontrolle.

Fall 6—7. Diabetes mellitus. Bei dem einen Patienten lag noch ein asthenischer Habitus vor. Klinisch war kein Anhaltspunkt für Tuberkulose zu finden.

Fall 8. Ulcus duodeni. Asthenischer Thorax. Klinisch kein Befund. Röntgenkontrolle fehlt. Komplementreaktionen auf Tbc. schwach positiv.

Name	Alter	Klin. Diagn.	Klinische Angaben	Witebsky Reaktion	Meinicke Reaktion
H. F.	33 J.	Akute Tonsillit.	Anamnese o. B. Lungen o. B.	schw. pos.	neg.
F. P.	29 J.	Herzgefäß-erkrankung	kein klin. Anhalt für Tbc.	pos.	neg.
K. J.	54 J.	„	Skg. 20—40, Rö. fehlt	schw. pos.	neg.
L. J.	54 J.	Hirn-thrombose Vorhof-flimmern	Liquor normal, Lungen o. B.	„	„
F. H.	78 J.	Arterioskler. Demenz.	Thorax frei. Liquor normal kurz ante exitum	pos.	„
G. J.	50 J.	Nieren-insuffizienz Hypertonie	Vor einem Jahr Diphtherie	schw. pos.	„
Sp. N.	50 J.	Nephritis chron.	Urämische Symptome, Lungen o. B.	neg.	stark pos.
L. A.	72 J.	Coronar-sklerose Schrumpf-niere	Urämie, Skg. 43—66, Kurz ante exitum	„	schw. pos.
Sch.W.	35 J.	Hydro-nephrose	Skg. normal, Lungen o. B.	pos.	neg.
L. W.	30 J.	Pneumonie im re. Ober-lappen	Kein Anhaltspunkt für Tbc.	neg.	schw. pos.

In diesen 10 Fällen fehlt die Röntgenuntersuchung. Klinisch war für Tuberkulose ein Anhaltspunkt nicht gegeben. Auch im letzten Fall ließ sich Tuberkulose ausschließen. Eine stark positive Witebsky-Reaktion wurde in keinem Fall gefunden. Eine Erklärung für den positiven Ausfall kann man

nur in dem 6. Fall geben, wo vor kurzer Zeit eine Diphtherie überstanden wurde.

Zum Schluß sei noch das Ergebnis von 21 serologischen Untersuchungen mitgeteilt. Es waren alles Patienten, die zur Begutachtung eines Unfalles zur Untersuchung gekommen waren. Für Tuberkulose war in keinem Falle ein klinisches Anzeichen vorhanden. In 12 Fällen war die Witebsky-Reaktion schwach positiv und die Meinicke-Reaktion negativ. In 9 Fällen war die Meinicke-Reaktion schwach positiv und die nach Witebsky negativ. Da jedoch die Röntgenkontrolle in diesen Fällen nicht herangezogen werden konnte, kann keine genaue Beurteilung angeschlossen werden. Ob es sich bei diesen Seren um anamnestische Reaktionen handelt, kann ebenfalls nicht behauptet werden.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich kurz noch einmal das Wesentliche zusammenfassen:

1. Im Rahmen der klinischen Diagnosestellung sind die Serumreaktionen auf Tuberkulose unbedingt als helfendes Symptom verwertbar.

2. Die Anwendung bei Reihenuntersuchungen ist ebenfalls von Wert. Hier halten die Reaktionen zahlenmäßig sogar Vergleichen mit den Luesreaktionen stand. Wenn die Reaktionen bei den von mir angeführten Ergebnissen auch nur in wenigen Fällen (bei Reihenuntersuchungen nicht anders zu erwarten) zur Klärung beitragen konnten, so genügt es m. E., die Reaktionen heranzuziehen, wenn sie nur in einem Fall klare Hilfe brachten. Wenn man den geringen Prozentsatz der positiven Ergebnisse bei planmäßiger serologischer Untersuchung aller Patienten auf Lues betrachtet und anderseits den Wert dieser Untersuchung nicht abstreitet, wird man von diesem Gesichtspunkt aus auch den Tuberkulosereaktionen einen Wert nicht absprechen können.

3. Ebenfalls die negativen Ergebnisse sind von Wert, lassen sie doch in den meisten Fällen eine aktive Tuberkulose ausschließen.

4. Für die Prognosestellung kommt den Reaktionen keine Bedeutung zu.

5. Keine der bisher angegebenen Reaktionen ist als „Methode der Wahl“ anzusehen. Deshalb sind wie bei der Luesuntersuchung mehrere Reaktionen nebeneinander heranzuziehen, die sich gegenseitig ergänzen und kontrollieren.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Selter für die liebenswürdige Übernahme des Referates, Herrn Dr. habil. Weiland für die freundliche Überlassung des Themas und für die tatkräftige Unterstützung meinen herzlichen Dank sagen. Ebenfalls danke ich Herrn Chefarzt Dr. med. Klassen für die freundliche Erlaubnis zur Durchsicht der Krankenblätter seiner Patienten und seine Unterstützung bei der Auswertung der klinischen Befunde.